

# ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА АРГИНАЗЫ II НА МОДЕЛИ МОНОКРОТАЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Л. В. Корокина\*, М. В. Покровский, Л. В. Пажинский, И. С. Кочкарова, М. В. Корокин

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия*

## Аннотация

**Цель.** Изучить фармакологическую активность низкомолекулярного селективного ингибитора аргиназы II (низкомолекулярное соединение под лабораторным шифром ZB49) с химической формулой 2-{1-[3-(3-[хлороизоксазол-5-ил] пропи́л) пиперидин-4-ил]-6-(дигиброксидорил) норлейцин дигидрохлорид) на модели монокроталин-индуцированной легочной гипертензии

**Материалы и методы.** Работа выполнена на 40 половозрелых крысах самцах линии Вистар массой 180–220 г. Моделирование монокроталиновой легочной гипертензии производили 20 животным с помощью подкожной инъекции спиртово-водного раствора монокроталина (МКТ) в дозе 60 мг/кг в объеме 0,5 мл на одно животное [5]. Через 7 дней после инъекции МКТ начинали введение исследуемой фармацевтической субстанции (ФС) (лабораторный шифр ZB49) в дозе 5 мг/кг. ZB49 вводили внутривенно один раз в сутки с длительностью введения 21 день.

**Результаты.** При внутривенном введении ФС ZB49 в дозе 5 мг/кг на фоне моделирования монокроталин-индуцированной легочной гипертензии обнаружено статистически значимое снижение коэффициента эндотелиальной дисфункции, систолического давления в полости правого желудочка (СДПЖ), среднего давления в полости правого желудочка (СрДПЖ), диастолического давления в полости правого желудочка (ДДПЖ), максимальной скорости сокращения (dP/dt max) и минимальной скорости сокращения (dP/dt min). Одновременно установлено статистически значимое положительное влияние ZB49 на показатели газового состава крови

**Заключение.** В исследовании доказана возможность использования ингибиторов аргиназы для предотвращения развития эндотелиальной дисфункции и нарушений метаболизма оксида азота при артериальной легочной гипертензии. Среди веществ данной группы как наиболее перспективные следует выделить селективные ингибиторы аргиназы 2.

**Ключевые слова:** ингибитор аргиназы 2, ZB49, монокроталин-индуцированная легочная гипертензия

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Корокина Л.В., Покровский М.В., Пажинский Л.В., Кочкарова И.С., Корокин М.В. Исследование фармакологической активности низкомолекулярного селективного ингибитора аргиназы II на модели монокроталин-индуцированной легочной гипертензии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(1): 114–121. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-114-121>

Поступила 21.10.2018

Принята после доработки 10.01.2019

Опубликована 25.02.2019

## STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF LOW-MOLECULAR ARGINASE II SELECTIVE INHIBITOR USING A MODEL OF MONOCROTALINE-INDUCED PULMONARY HYPERTENSION

Liliya V. Korokina\*, Mikhail V. Pokrovskii, Leonid V. Pazhinskii,  
Indira S. Kochkarova, Mikhail V. Korokin

Belgorod State National Research University,  
Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russia

### Abstract

**The aim** of the present work was to study the pharmacological activity of a low-molecular arginase II selective inhibitor (low-molecular compound with laboratory code ZB49) with the chemical formula 2-[1-[3-(3-[chlorisoxazole-5-yl] propyl) piperidin-4-yl]-6-(digibromoboryl) norleucine dihydrochloride) using a model of monocrotaline-induced pulmonary hypertension

**Materials and methods.** The work was performed on 40 adult male Wistar rats weighing 180–220 g. The simulation of monocrotaline pulmonary hypertension was performed on 20 animals using a subcutaneous injection of an alcohol-aqueous solution of monocrotaline (MCT) at a dose of 60 mg/kg in a volume of 0.5 ml per animal. 7 days after the MCT injection, the administration of the studied pharmaceutical substance (PS) (laboratory code ZB49) was started at a dose of 5 mg/kg. ZB49 was administered intragastrically, once a day with the administration duration of 21 days.

**Results.** Under the intragastric FS ZB49 administration at a dose of 5 mg/kg, a statistically significant decrease in the coefficient of endothelial dysfunction, systolic right ventricle pressure (SRVP), average the right ventricle pressure (ARVP), diastolic right ventricle pressure (DRV), maximum contraction rate (dP/dt max) and minimum contraction rate (dP/dt min) was established at the background of the simulation of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. At the same time, a statistically significant positive effect of ZB49 on the blood gas composition was established.

**Conclusion.** The study has confirmed the possibility of using arginase inhibitors to prevent the development of endothelial dysfunction and the disorders of nitric oxide metabolism in pulmonary arterial hypertension. Among the substances of this group, arginase II selective inhibitors should be considered as the most promising.

**Keywords:** arginase II inhibitor, ZB49, monocrotaline-induced pulmonary hypertension

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Korokina L.V., Pokrovskii M.V., Pazhinskii L.V., Kochkarova I.S., Korokin M.V. Study of the Pharmacological Activity of Low-Molecular Arginase II Selective Inhibitor Using a Model of Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(1): 114–121. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-114-121>

Submitted 21.10.2018

Revised 10.01.2019

Published 25.02.2019

## Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) — группа опасных для жизни прогрессирующих заболеваний различного генеза, характеризующихся прогрессивным повышением артериального давления (АД) в легочной артерии (ЛА), ремоделированием легочных сосудов, что приводит к усилению легочного сосудистого сопротивления и легочного артериального давления и чаще всего приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти.

Рост числа публикаций, посвященных проблеме легочной гипертензии, произошел в том числе за счет значительного увеличения сообщений об исследовании в эксперименте на моделях у лабораторных животных фармакологической активности соединений новых классов и групп в качестве средств фармакологической коррекции легочной гипертензии.

Одной из наиболее распространенных и легко воспроизводимых моделей изучаемой патологии является модель монокроталин-индуцированной легочной гипертензии. Монокроталин (МКТ) является макроциклическим пирролизидиновым алкалоидом и в низких дозах (40–60 мг/кг, подкожно) вызывает легочную гипертензию, селективно действуя на эндотелий сосудов легких [1].

Концепция регулирующей роли эндотелия в патогенезе ЛГ основывается главным образом на наблюдениях, полученных в экспериментах на животных или на человеческих препаратах *in vitro*, в то время как исследования *in vivo* малочисленны. Структурно-функциональные нарушения сосудистой стенки признаны основой патогенеза ЛГ [2].

Дисфункция эндотелия представляет собой нарушение соотношения между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами. Основным вазодилатирующим фактором считается молекула оксида азота (NO), под эндотелиальной дисфункцией понимают нарушение синтеза NO. В нормально функционирующем эндотелии происходит постоянная выработка оксида азота с помощью эндотелиальной NO-синтазы из L-аргинина. Таким образом, основным источником оксида азота в организме является L-аргинин, основная часть L-аргинина превращается в орнитин и мочевины [3–7].

Аргиназа, фермент цикла синтеза мочевины, является высокоактивным соединением, активность которого превышает таковую NO-синтазы. Аргиназа представлена в виде двух изоформ: аргиназа I, являющаяся печеночной формой, и аргиназа II — внепеченочная форма с локализацией в почках, простате, тонкой

кишке. По некоторым опубликованным данным, повышение активности аргиназы II обнаружено при многих патологических состояниях (сахарный диабет, бронхиальная астма, гломерулонефрит, псориаз и др.). Известно, что аргиназа II ингибирует eNOS, препятствуя синтезу оксида азота. В исследованиях установлено, что ингибирование аргиназы II способствует увеличению продукции оксида азота и предотвращению эндотелиальной дисфункции [8–15].

Учитывая вышесказанное, патогенетически обоснованной при артериальной легочной гипертензии видится возможность использования веществ, являющихся ингибиторами аргиназы, для увеличения синтеза оксида азота и предотвращения развития эндотелиальной дисфункции. Среди веществ данной группы следует выделить селективные ингибиторы аргиназы 2 [16].

Целью проведенного исследования явилось изучение фармакологической активности низкомолекулярного селективного ингибитора аргиназы II (низкомолекулярное соединение под лабораторным шифром ZB49) с химической формулой 2-{1-[3-(3-[хлороизоказол-5-ил]пропил)пиперидин-4-ил]-6-(дигиброксборил)норлейцин дигидрохлорид} на модели монокроталин-индуцированной легочной гипертензии.

## Материалы и методы

Работа выполнена на 40 половозрелых крысах самцах линии Вистар массой 180–220 г. Моделирование монокроталиновой легочной гипертензии производили 20 животным с помощью подкожной инъекции спиртово-водного раствора МКТ в дозе 60 мг/кг в объеме 0,5 мл на одно животное [5]. Через 7 дней после инъекции МКТ начинали введение исследуемой ФС ZB49 в дозе 5 мг/кг. ZB49 вводили внутривенно, один раз в сутки в течение 21 дня. Таким образом, было сформировано 4 экспериментальные группы: 1 — контроль (0,5 мл, 60% спиртовой раствор однократно подкожно); 2 — контроль + ZB49 в дозе 5 мг/кг 21 день; 3 — МКТ (подкожно однократно); 4 — МКТ + ZB49 в дозе 5 мг/кг 21 день.

Через 4 недели от начала эксперимента животных водили в наркоз (хлоралгидрат, 300 мг/кг), катетеризировали левую сонную артерию для регистрации артериального давления (АД), болюсное введение необходимых фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли с использованием программно-аппаратного комплекса Biopac и компьютерной программы Acqknowledge 3.8.1. Кроме изучения АД проводи-

ли ряд функциональных тестов с последующей оценкой изменения параметров систолического, диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений в ответ на внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного (ЭЗВД) [15], а также изменения параметров гемодинамики в ответ на внутривенное введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного (ЭНВД) [15, 17].

Уровень развития эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемой фармацевтической субстанцией оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД), рассчитываемому по формуле:  $KЭД = \frac{САД\ НП}{САД\ АХ}$ , где САД НП — площадь треугольника над кривой восстановления артериального давления в ответ на внутривенное введение нитропруссид натрия, САД АХ — площадь треугольника над кривой восстановления артериального давления в ответ на внутривенное введение АХ, начиная от точки окончания брадикардического кардиального компонента и заканчивая точкой восстановления АД [15, 17].

Для измерения параметров кардиогемодинамики катетеризировали полость правого желудочка сердца и определяли систолическое давление в полости правого желудочка (СДПЖ),

среднее давление в полости правого желудочка (СрДПЖ), диастолическое давление в полости правого желудочка (ДДПЖ), частоту сердечных сокращений (ЧСС),  $dP/dt\ max$ ,  $dP/dt\ min$ . Показатели гемодинамики определяли с помощью аппаратного комплекса Biopac MP-150 и компьютерной программы AcqKnowledge 3.8.1 (USA). После измерения показателей гемодинамики животное выводили из эксперимента, производили забор крови для анализа газового состава (парциальное давление кислорода и углекислого газа) и извлечение сердца для взвешивания и оценки абсолютной и относительной массы правого желудочка.

### Результаты исследования

Результаты влияния моделируемой патологии и исследуемой фармацевтической субстанции на АД, измеренное датчиком в сонной артерии у наркотизированных крыс, представлены на рис. 1.

Обнаружено, что моделирование монокроталиновой легочной гипертензии приводит к статистически значимому повышению АД (рис. 1). ZB49 в дозе 5 мг/кг приводит к предотвращению повышения АД, вызванного введением МКТ.

Результаты проведения функциональных проб на эндотелийзависимую (АХ 40 мкг/кг в/в) и эндотелийнезависимую (нитропруссид 30 мг/кг в/в) дилатацию сосудов, выраженные в расчетном коэффициенте эндотелиальной дисфункции, представлены на рис. 2.

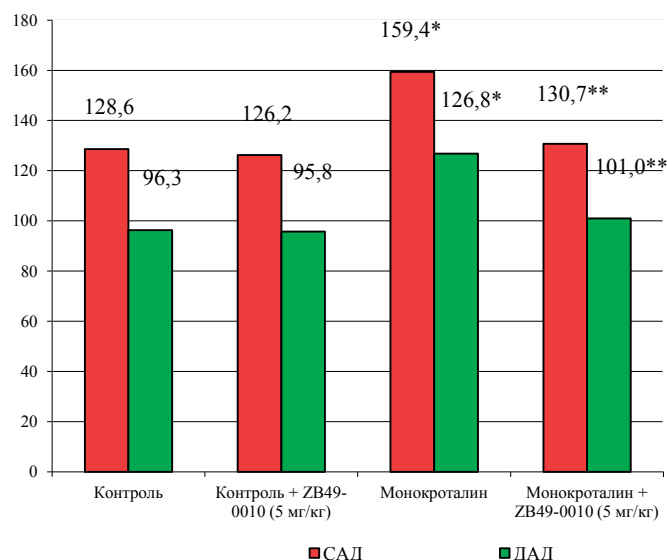


Рис. 1. Показатели систолического и диастолического АД при моделировании легочной гипертензии и ее коррекции ZB49.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  в сравнении контрольной группой, \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой «Монокроталин».

Fig. 1. Systolic and diastolic arterial pressure in the simulation of pulmonary hypertension and its correction by ZB49.

Note: \* —  $p < 0,05$  as compared to control group, \*\* —  $p < 0,05$  as compared to Monocrotaline group.

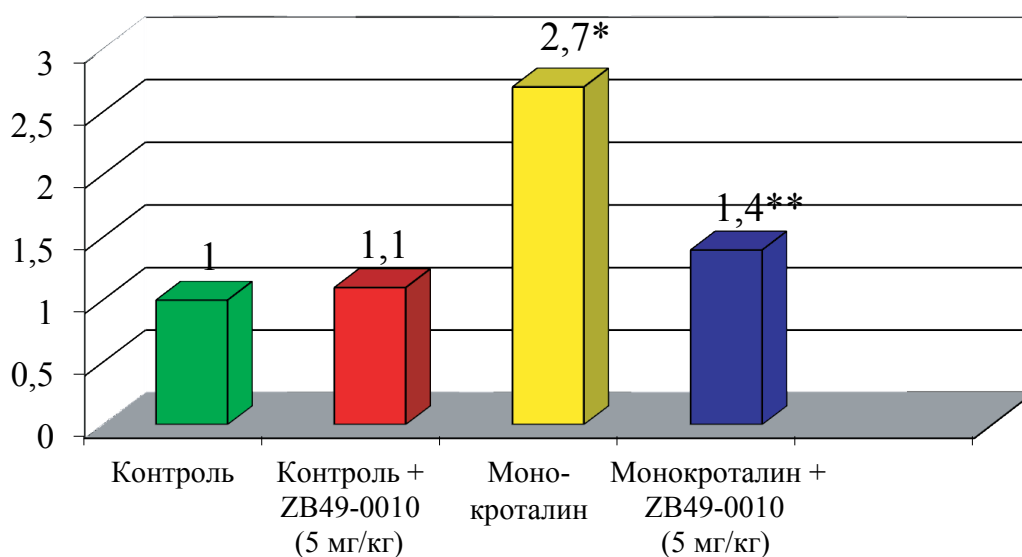


Рис. 2. Влияние моделируемой патологии с помощью ZB49 на коэффициент эндотелиальной дисфункции при моделировании монокроталиновой легочной гипертензии и ее коррекции.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой «Контроль», \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой «Монокроталин».

Fig. 2. Effect of the simulated pathology with ZB49 on the endothelial dysfunction coefficient in the monocrotaline pulmonary hypertension and its correction.

Note: \* —  $p < 0.05$  as compared to control group, \*\* —  $p < 0.05$  as compared to Monocrotaline group.

В группе животных, которым вводили ФС ZB49 в дозе 5 мг/кг, обнаружено статистически значимое, в сравнении с группой животных, которым моделировали патологию, уменьшение КЭД (рис. 2).

Влияние моделируемой патологии и ее коррекция с помощью активной фармацевтической субстанции ZB49 на показатели кардиогемодинамики представлены в табл. 1.

Таблица 1. Влияние ZB49 на показатели кардиогемодинамики на фоне моделирования монокроталиновой легочной гипертензии

Table 1. ZB49 effect on the cardiac hemodynamics indicators against the background of the simulation of monocrotaline pulmonary hypertension

Показатель	Контроль	Контроль + ZB49	Монокроталин	Монокроталин + ZB49
СДПЖ	53,80±3,25	52,90±3,71	85,60±4,19*	67,30±2,59**
СрдПЖ	24,30±1,73	23,80±2,60	39,70±1,93*	29,10±2,26**
ДДПЖ	2,74±0,92	2,55±0,75	8,63±0,88*	4,29±1,02**
ЧСС	395±48	402±46	378±65	392±39
dP/dt max	2381±163	2265±302	4017±279*	3036±211**
dP/dt min	1739±97	1632±138	2832±125*	2006±98**

Примечание: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой «Контроль», \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой «Монокроталин».

Note: \* —  $p < 0.05$  as compared to control group, \*\* —  $p < 0.05$  as compared to Monocrotaline group.

Моделирование монокроталин-индуцированной легочной гипертензии приводило к статистически значимому увеличению систолического давления в полости правого желудочка (СДПЖ), среднего давления в полости правого желудочка (СрдПЖ), диастолического давления в полости правого желудочка (ДДПЖ), максимальной скорости сокращения (dP/dt max) и минимальной скорости сокращения (dP/dt min).

Применение ZB49 позволило эффективно и статистически значимо изменить изучаемые показатели и максимально их приблизить к таковым значениям в контрольной группе животных (табл. 1).

Одновременно установлено статистически значимое положительное влияние ZB49 на показатели газового состава крови (табл. 2).



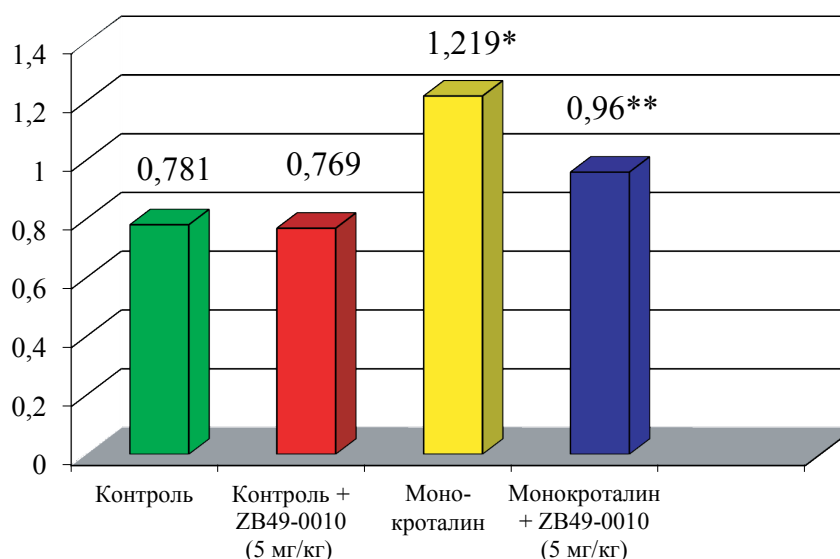


Рис. 3. Относительная масса правого желудочка сердца крыс на фоне моделирования монокроталиновой легочной гипертензии и ее коррекции ZB49.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой «Контроль», \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой «Монокроталин».

Fig. 3. Relative right ventricle mass in rats against the background of the simulation of monocrotaline pulmonary hypertension and its correction by ZB49.

Note: \* —  $p < 0.05$  as compared to control group, \*\* —  $p < 0.05$  as compared to Monocrotaline group.

Таблица 2. Влияние ZB49 на показатели газового состава крови на фоне моделирования монокроталиновой легочной гипертензии

Table 2. ZB49 effect on the blood gas composition indicators against the background of the simulation of monocrotaline pulmonary hypertension

Показатель	Контроль	Контроль + ZB49	Монокроталин	Монокроталин + ZB49
Парциальное давление кислорода $PaO_2$ (мм рт. ст.)	84,70±5,36	82,90±4,92	63,80±3,71*	76,40±2,35**
Парциальное давление углекислого газа $PaCO_2$ (мм рт. ст.)	39,60±1,92	40,30±2,86	52,50±1,27*	43,50±2,07**

Примечание: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой «Контроль», \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с группой «Монокроталин».

Note: \* —  $p < 0.05$  as compared to control group, \*\* —  $p < 0.05$  as compared to Monocrotaline group.

При анализе относительной массы сердца обнаружена выраженная протективная активность ZB49 на фоне моделирования монокроталин-индуцированной легочной гипертензии (рис. 3).

### Заключение

При внутрижелудочном введении фармацевтической субстанции ZB49 в дозе 5 мг/кг на фоне моделирования монокроталин-индуцированной легочной гипертензии обнаружено статистиче-

ски значимое снижение коэффициента эндотелиальной дисфункции, систолического давления в полости правого желудочка (СДПЖ), среднего давления в полости правого желудочка (СрДПР), диастолического давления в полости правого желудочка (ДДПЖ), максимальной скорости сокращения ( $dP/dt \max$ ) и минимальной скорости сокращения ( $dP/dt \min$ ). Одновременно установлено статистически значимое положительное влияние ZB49 на показатели газового состава крови.

### Список литературы

1. Кожевникова В.В., Медведева Н.А. Хроническое применение блокатора транспортера серотонина (флуоксетина) уменьшает степень развития монокроталиновой формы легочной гипертензии у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007; 70(5): 15–18.
2. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В. Эндотелиальная дисфункция и бо-

- лезни органов дыхания. *Терапевтический архив*. 2007; 79(3): 76–84.
3. Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Покровский М.В. и др. Использование L-аргинина в профилактике нарушений функции эндотелия в условиях ингибирования эндотелиальной и индуцибельной NO-синтазы. *Аллергология и иммунология*. 2008; 9(3): 328.
  4. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Артюшкова Е.Б. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина при моделировании дефицита окиси азота. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008; 71(2): 29–31.
  5. Kaminskii Yu.G., Suslikov A.V., Tikhonova L.A. et al. Arginase, nitrates, and nitrites in the blood plasma and erythrocytes in hypertension and after therapy with lisinopril and simvastatin. *Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Biologicheskaya*. 2011; (5): 524–531.
  6. Thacher T.N., Gambillara V., Riche F. et al. Regulation of arginase pathway in response to wall shear stress. *Atherosclerosis*. 2010; 210(1): 63–70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.031
  7. Покровская Т.Г., Кочкаров В.И., Даниленко Л.М. и др. Эндотелиопротективное действие L-аргинина при фармакологическом способе моделирования дефицита оксида азота. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармакология*. 2005; 1(21), 4: 41–50.
  8. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr.* 2007; 137 (6 Suppl 2): 1650S–1655S. DOI: 10.1093/jn/137.6.1650S
  9. Bivalacqua T.J., Hellstrom W.J., Kadowitz P.J., Champion H.C. Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum in diabetic-associated erectile dysfunction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 283(4): 923–927. DOI: 10.1006/bbrc.2001.4874
  10. Якушев В.И., Покровский М.В., Бесхмельницына Е.А. и др. Аргиназа II — новая мишень для создания эндотелиопротекторов. *Ведомости Научно-го центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015; (1): 26–30. DOI: 10.30895/1991-2919-2015-0-1-26-30
  11. You H., Gao T., Cooper T.K. et al. Arginase inhibition mediates renal tissue protection in diabetic nephropathy by a nitric oxide synthase 3-dependent mechanism. *Kidney Int.* 2013; 84(6):1189–1197. DOI: 10.1038/ki.2013.215
  12. Shemyakin A., Kövamees O., Rafnsson A. et al. Arginase inhibition improves endothelial function in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2012; 126(25): 2943–2950. DOI: 10.1161/Circulationaha.112.140335
  13. Khong S.M., Andrews K.L., Huynh N.N. et al. Arginase II inhibition prevents nitrate tolerance. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 166(7): 2015–2023. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01876.x
  14. Toque H.A., Nunes K P., Rojas M. et al. Arginase 1 mediates increased blood pressure and contributes to vascular endothelial dysfunction in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Front. Immunol.* 2013; 4: 219. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00219
  15. Ivitskaya I.L., Korokin M.V., Loktionov A.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(3): 25–35. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-25-35
  16. Korokin M., Zhernakova N.I., Korokina L., Pokopejko O.N. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension. *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(2): 59–76. DOI: 10.3897/rr-pharmacology.4.27732
  17. Denisjuk T.A., Lazareva G.A., Provotorov V.Y., Shaposhnikov A.A. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling. 2016. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(1): 4–8. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-4-8

## References

1. Kozhevnikova V.V., Medvedeva N.A. Chronic administration of serotonin transport inhibitor (fluoxetine) decreases monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2007; 70(5): 15–18 (In Russ., English abstract).
2. Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Geltser B.I., Motkina E.V. Endothelial dysfunction and respiratory diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2007; 79(3): 76–84 (In Russ., English abstract).
3. Pokrovskaya T.G., Kochkarov V.I., Pokrovskii M.V. et al. Ispol'zovanie L-arginina v profilaktike narushenii funktsii endotelii v usloviyakh ingibirovaniya endotelial'noi i indutsibel'noi NO-sintaz. *Allergologiya i Immunologiya*. 2008; 9(3): 328 (In Russ.).
4. Pokrovskii M.V., Pokrovskaya T.G., Kochkarov V.I., Artyushkova E.B. Endothelioprotective properties of L-arginine on a nitric oxide deficiency model. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2008; 71(2): 29–31 (In Russ., English abstract).
5. Kaminskii Yu.G., Suslikov A.V., Tikhonova L.A. et al. Arginase, nitrates, and nitrites in the blood plasma and erythrocytes in hypertension and after therapy with lisinopril and simvastatin. *Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Biologicheskaya*. 2011; (5): 524–531.
6. Thacher T.N., Gambillara V., Riche F. et al. Regulation of arginase pathway in response to wall shear stress. *Atherosclerosis*. 2010; 210(1): 63–70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.031

7. Pokrovskaya T.G., Kochkarov V.I., Danilenko L.M. et al. Endotelioprotektivnoe deistvie L-arginina pri farmakologicheskom sposobe modelirovaniya defitsita oksida azota. *Nauchnye Vedomosti BelGU. Ser. Meditsina. Farmakologiya*. 2005; 1(21), 4: 41–50 (In Russ.).
8. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr.* 2007; 137 (6 Suppl 2): 1650S–1655S. DOI: 10.1093/jn/137.6.1650S
9. Bivalacqua T.J., Hellstrom W.J., Kadowitz P.J., Champion H.C. Increased expression of arginase II in human diabetic corpus cavernosum in diabetic-associated erectile dysfunction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 283(4): 923–927. DOI: 10.1006/bbrc.2001.4874
10. Yakushev V.I., Pokrovsky M.V., Beskhmel'nitsyna E.A. et al. Arginase II — a new target in the development of endothelium protectors. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015; (1): 26–30 (In Russ.). DOI: 10.30895/1991-2919-2015-0-1-26-30
11. You H., Gao T., Cooper T.K. et al. Arginase inhibition mediates renal tissue protection in diabetic nephropathy by a nitric oxide synthase 3-dependent mechanism. *Kidney Int.* 2013; 84(6):1189–1197. DOI: 10.1038/ki.2013.215
12. Shemyakin A., Kövamees O., Rafnsson A. et al. Arginase inhibition improves endothelial function in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2012; 126(25): 2943–2950. DOI: 10.1161/Circulationaha.112.140335
13. Khong S.M., Andrews K.L., Huynh N.N. et al. Arginase II inhibition prevents nitrate tolerance. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 166(7): 2015–2023. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01876.x
14. Toque H.A., Nunes K.P., Rojas M. et al. Arginase 1 mediates increased blood pressure and contributes to vascular endothelial dysfunction in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Front. Immunol.* 2013; 4: 219. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00219
15. Ivitskaya I.L., Korokin M.V., Loktionov A.L. Pharmacological efficiency of statins and L-norvalin at an endotoxin-induced endothelial dysfunction. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(3): 25–35. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-25-35
16. Korokin M., Zhernakova N.I., Korokina L., Pokopejko O.N. Principles of pharmacological correction of pulmonary arterial hypertension. *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(2): 59–76. DOI: 10.3897/rpharmacology.4.27732
17. Denisyuk T.A., Lazareva G.A., Provotorov V.Y., Shaposhnikov A.A. Endothelium and cardioprotective effects of HMG-Co-A reductase in combination with L-arginine in endothelial dysfunction modeling. 2016. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2016; 2(1): 4–8. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-4-8

## Контактная информация / Corresponding author

**Корокина Лилия Викторовна**; тел.: +7 (951) 151-27-84; ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия.

e-mail: [Korokina@mail.ru](mailto:Korokina@mail.ru)

**Liliya V. Korokina**; tel.: +7 (951) 151-27-84; Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russia.

e-mail: [Korokina@mail.ru](mailto:Korokina@mail.ru)